

만성 췌장염 환자의 대변 내 췌장 Elastase-1

연세대학교 의과대학 내과학교실, ¹소화기병 연구소

이진현 · 정재복 · 박윤희¹ · 서정훈 · 박승우
이세준 · 정준표 · 송시영 · 강진경

= Abstract =

Fecal Pancreatic Elastase-1 in Patients with Chronic Pancreatitis

Jin Heon Lee, M.D., Jae Bock Chung, M.D., Yoon Hee Park, M.S.¹
Jeong Hun Suh, M.D., Seung Woo Park, M.D., Se Joon Lee, M.D.
Joon Pyo Chung, M.D., Si Young Song, M.D. and Jin Kyung Kang, M.D.

*Departments of Internal Medicine and ¹Institute of Gastroenterology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: Recently, fecal pancreatic elastase-1 assay was characterized as a another option for more accurate indirect pancreatic function tests in chronic pancreatitis. The aim of this study was to evaluate the clinical role of fecal pancreatic elastase-1 assay in patients with chronic pancreatitis. **Methods:** Fecal pancreatic elastase-1 was assayed in 16 patients with chronic pancreatitis. Nine healthy volunteers were studied as normal controls. We categorized patients with chronic pancreatitis into two groups, mild/moderate (n=5) and severe (n=11), based on Cambridge grading by endoscopic retrograde cholangiopancreatography and the presence (n=7) or absence (n=9) of diabetes mellitus as a complication of chronic pancreatitis. **Results:** There was no difference for fecal elastase-1 between patients and controls. However, the fecal elastase-1 values in patients with severe chronic pancreatitis had a tendency to reduce than those in mild/moderate group although there was no statistically significant correlation. Furthermore, patients with diabetes mellitus as a complication of chronic pancreatitis showed lower fecal elastase-1 values, wherese those without diabetes mellitus did not. No association was found between reduced fecal elastase-1 and the etiology of chronic pancreatitis. **Conclusion:** Fecal elastase-1 concentrations were reduced in patients with severe chronic pancreatitis or diabetes mellitus as a complication of chronic pancreatitis.

Key Words: Chronic pancreatitis, Pancreatic elastase-1, ERCP, Cambridge grading

서 론

만성 췌장염 환자에서의 췌장기능 평가 방법으로 십이지장에 튜브를 넣어 여러 가지 자극에 의해 분비된 췌액을 모아 검사하는 Lundh test 또는 소위 'golden standard'로 알려진 secretin-pancreozymin test 등의 직접적인 방법이 이용되어 왔다.¹ 그러나 실제 임상적으로는 대변 내 지방의 양 또는 chymotrypsin의 농도, NBT-PABA test라고 알려진 bentiromide test, 그리고 fluorescein dilaurate를 이용한 pancreolauryl test 등의 간접적인 방법이 흔히 이용된다. 또한 전산화단층촬영술(computed tomography, 이하 CT)이나 내시경적 역행성 췌담관 조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, 이하 ERCP) 등으로 형태학적인 변화를 분석하여 췌장기능을 평가하고 있는 실정이다. 이렇게 간접적 또는 외형적 평가방법이 주로 쓰이는 이유는 직접적인 검사방법이 비교적 정확하나 시간이 많이 소요되고 환자의 고통이 동반되고, 아울러 만성 췌장염의 중증도를 알기 위해 췌장의 조직을 얻는 것 역시 그 임상적 유용성이 제한되어 있기 때문이다. 따라서 최근에도 보다 간편하고 정확한 검사방법이 제시되고 있는 실정이다.

1990년대에 들어 소화관으로 분비되는 췌장 elastase-1의 대변 내 농도측정이 간편하고 정확한 췌장기능 검사방법의 하나로 제시되었으나 이 검사의 유용성에 대해서는 많은 학자들 간에 이견이 있었다.²⁻⁶ 이에 연자 등은 만성 췌장염 환자에서 대변 내 췌장 elastase-1 측정의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1997년 8월부터 1998년 7월까지 1년간 연세대학교 의과대학부속 세브란스병원에 내원하여 기왕력 조사와 임상증상, 상부위장관 내시경, 혈청학적 검사 및 복부 초음파검사, 복부 CT 촬영과

ERCP를 시행 받아 위장관 및 담관질환이 없고 만성 췌장염으로 진단받은 16예의 환자를 대상으로 하였으며, 이전에 췌장염을 비롯한 내과적인 질환이 없었던 건강한 성인 9예를 대조군으로 설정하여 비교분석하였다. 각 군의 나이는 대조군이 57.0 (29~75)세였고 대조군은 40.3 (23~36)세였으며, 성비는 남 : 여가 각각 13 : 3 및 8 : 1이었다. 내원시 주 증상은 복통 9예, 소화불량 2예, 그리고 두 가지 증상을 모두 호소한 경우는 5예였으나 지방변이 있었던 환자는 없었다.

2. 방법

1) 환자군의 중증도에 따른 분류: 대상환자의 중증도는 ERCP 사진을 중심으로 Cambridge grading에 따라 경증/중등도(mild/moderate)군과 중증(marked)군으로 나누었으며 분류가 모호한 경우 복부 CT 사진에 따른 Cambridge grading의 기준을 참고하였다. 또한 환자들의 음주 기왕력을 조사하여 알코올군과 비알코올군으로 분류하였고, 미국 국립 당뇨병 데이터 연구회에서 제시한 기준에 의한 당뇨 환자군과 비당뇨 환자군을 분류하여 비교분석하였다.

2) 대변의 보관 및 췌장 elastase-1의 측정: 검사 당시의 환자의 대변과 대조군의 대변을 1 g 이상 채취하여 검사시까지 -70°C의 deep freezer에 보관하였다. 대변 내 췌장 elastase-1의 측정은 sandwich-ELISA 방법을 이용한 상용화된 독일 Schebo-Tech사의 Pancreatic Elastase-1 kit[®]를 사용하였다. 개략적인 방법은 대변 100 mg을 취한 다음 이를 10 cc의 동봉된 추출 완충액과 완전하게 혼합(vortexing)시킨후 세척 완충액으로 1 : 500으로 희석시킨 혼합액 가운데 50 μ L를 사용하였다. 이 혼합액을 췌장 elastase-1에 대한 단일클론 항체(monoclonal antibody)로 덮혀져 있는 plate내의 well에 접종하고 세척한 후 다시 biotin이 결합된 제 2 단일클론 항체액 50 μ L를 가한 후 배양하였다. 이를 다시 씻어낸 다음 역시 동봉된 발색액과 일정시간 후 정지액을 넣고 microtiter plate reader 기로 405 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이때 세

적완충액만 넣은 음성기준(negative control)과 각각의 elastase-1 농도가 0.3, 1.0, 2.0, 4.0 및 10.0 ng/mL이 들어 있는 시약의 흡광도를 같이 측정하여 시료의 elastase-1 농도를 그래프 상에서 계산하였다.

3) 통계분석: 측정 결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였고, 각 군의 비교를 위한 통계분석은 chi-square test 및 independent sample t-test를 이용하였고, p값이 0.05 이하일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 환자군과 대조군의 대변 내 췌장 elastase-1의 농도

환자군의 대변 내 췌장 elastase-1의 농도는 207.9 \pm 250.7 μ g/g으로 대조군의 261.2 \pm 221.4 μ g/g 보다 낮았으나 통계학적인 의미는 없었다(Table 1, p=0.586).

2. 만성 췌장염 환자의 중증도 및 원인에 따른 대변 내 췌장 elastase-1의 농도

만성 췌장염 환자 16예 중 Cambridge grading에 의해 경증/중증도군(mild/moderate group)으로 분류된 예는 5(31%)에였고 중증군(marked group)으로 분류된 예는 11(69%)에였다. 이들의 대변 내 췌장 elastase-1의 농도는 중증군에서 158.3 \pm 196.1 μ g/g으로 경증/중증도군의 317.0 \pm 343.4 μ g/g에 비

해 절반 정도로 감소하였으나 통계학적인 차이는 없었다(p=0.377). 만성 췌장염 환자를 원인별로 분류시 알코올에 의한 경우가 7(44%)에, 반복적인 폐쇄성 췌장염의 발생으로 인한 비알코올성이 2(12%)에, 그리고 원인 불명인 경우가 7(44%)에였다. 각 군에서의 대변 내 췌장 elastase-1의 농도는 각각 281.4 \pm 228.0, 135.0 \pm 149.9, 155.2 \pm 300.2 μ g/g으로 원인에 따른 차이는 없었다(Table 2, p=0.616).

3. 당뇨병 유무에 따른 대변 내 췌장 elastase-1의 농도

환자군을 당뇨병의 유무에 따라 분류시 7(44%)에서 당뇨병이 동반되었고, 이들은 모두 과거 췌

Table 2. Concentrations of fecal pancreatic elastase-1 in patients with chronic pancreatitis according to the severity and etiology

	No. of cases	Fecal elastase-1 (μ g/g)	<i>p</i> -value
Cambridge grading (n=16)			
Mild/moderate	5	317.0 \pm 343.4	0.377
Severe	11	158.3 \pm 196.1	
Causes (n=9)			
Alcoholic	7	281.4 \pm 228.0	0.616
Non-alcoholic	2	155.2 \pm 300.2	
Idiopathic	7	135.0 \pm 149.9	

Table 1. Clinical characteristics and concentrations of fecal pancreatic elastase-1 in patients with chronic pancreatitis and control group

	Patients group	Control group
No. of cases	16	9
Age (years)	57.0 (29~75)	40.3 (23~36)
Sex (M : F)	13 : 3	8 : 1
Conc. of stool elastase-1 (μ g/g)	207.9 \pm 250.7*	261.2 \pm 221.4*

*p=0.589

Table 3. Concentrations of fecal pancreatic elastase-1 in patients with chronic pancreatitis according to the presence of DM

	With DM	Without DM	p-value
No. of cases	7	9	
Age (years)	56.6 (39~75)	57.3 (46~70)	
Sex (M : F)	6 : 1	7 : 2	
Mild/moderate : severe	1 : 6	4 : 5	0.197
Fecal elastase-1 (μ g/g)	68.2 \pm 108.7	316.5 \pm 280.5	0.045

장염을 앓기 전에는 당뇨병의 기왕력이 없었다. 당뇨병이 동반되었던 7예 중 6(86%)예와 당뇨병이 없었던 9예 중 5(56%)예에서 췌관의 변화가 심한 중증군이었다($p=0.197$). 당뇨병이 동반된 환자들의 대변 내 췌장 elastase-1의 농도는 $68.2 \pm 108.7 \mu\text{g/g}$ 으로, 동반되지 않은 환자들의 $316.5 \pm 280.5 \mu\text{g/g}$ 에 비해 유의하게 낮았다(Table 3, $p=0.045$).

고 찰

만성 췌장염은 심와부의 통증과 영양분의 소화 및 흡수장애를 가져오는 난치성 질환으로 환자를 치료하는데 있어 정확한 췌장의 외분비기능 평가가 필요한 질환이다. 이미 고전적인 검사가 되었지만 아직까지도 가장 정확하다고 알려진 secretin-pancreozymin test는 secretin과 CCK를 투여한 후 췌즙의 효소분비(enzyme output), 중탄산염 농도(bicarbonate concentration) 및 분비량(volume output)의 저하에 따라 경증(slight), 중등도(moderate) 및 중증(severe) 군으로 분류하여 다른 검사의 정확도 평가시 주로 사용하는 방법이나 실제 미국내에서도 임상적으로 사용되는 의료가 적은 실정이다.¹ 이에 비하여 환자에 대한 고통이 적고 경비가 저렴한 간접적인 방법으로 대변 내 chymotrypsin의 농도나 72시간 모은 대변 내 지방량의 측정은 실제 임상적으로 보다 많이 쓰이고 있지만 그 정확도가 떨어지는 것이 문제가 되고 있다.^{2,7}

췌장 elastase-1은 분자량 28 KDa이고 소화관으로 분비되는 췌장액 내에 약 $0.17 \sim 0.36 \text{ mg/ml}$ 로 존재하며 장내 이동시 파괴되지 않는 효소로서 대변 내에서는 농축되어 십이지장내 소화액의 elastase-1 농도보다 약 5~6배 정도 높다. 이것의 대변 내 농도측정이 췌장의 외분비기능 평가방법으로서 간편하고 기존 방법보다 정확하다는 보고들이 1990년대 들어 제시되었으나 그 유용성에 대해서는 학자들 간에 일치를 본 것은 아니었다.^{2~6} 사실 elastase는 사람의 췌장 효소 가운데 경성

(solid)의 elastin을 분해할 수 있는 유일한 효소로 췌장과 관련된 연구들이 이전부터 있어 왔다. 1980년대부터 여러 가지 췌장질환에서 정상인에 비해 십이지장 내 소화액의 농도가 감소된다는 연구 결과가 있어 왔고, 이후 혈청 내 elastase-1의 분자량 분포(molecular size distribution)에 따른 분석에 의하면 췌관을 막는 췌장 두부암에서 특이도가 높다는 보고도 있다.^{8,9} 이후 1990년대 중반에 들어서면서 대변 내 췌장 elastase-1의 농도 측정이 만성 췌장염 환자의 췌장기능 평가로 적합하다는 보고가 있었고, secretin-pancreozymin test와 같이 시행되어 비교적 잘 고안된 연구 결과가 1996년 두 그룹에서 보고되었다. 이들은 각각 54명과 44명의 췌장 외분비 부전이 있는 환자를 대상으로 전향적인 연구결과를 시행하였는데, 이들의 연구를 종합해 보면 일부 경증의 외분비 장애 환자에서는 그 정확도가 떨어지나, 복용중인 소화제에 영향을 받지 않으면서 기존의 대변 내 chymotrypsin 농도나 대변 내 지방량 측정 같은 간접적인 방법보다 우수하다고 보고하였다.^{2,3} 그러나 같은 방식으로 64명의 환자를 대상으로 한 다른 보고는 대변 내 elastase-1의 농도가 심한 췌장의 외분비기능의 장애가 있을 때 기존의 chymotrypsin 방법보다 우수지만 실제로 임상적으로 자주 접하게 되는 경증 및 중등도의 환자에서는 임상적 유용성이 없다고 하였다.⁴

본 연구에서는 만성 췌장염 환자에서 정상 대조군에 비해 대변 내 췌장 elastase-1의 농도가 약간 낮았고, 중증의 만성 췌장염 환자에서는 경증/중등도의 만성 췌장염군보다는 elastase-1의 농도가 많이 낮았지만 통계적인 의미는 없었다. 그러나 이러한 결과에서 몇 가지 사항을 고려해야 하는데 본 연구에서는 만성 췌장염 환자의 분류를 형태학적인 기준으로 나누었고, 약 5%로 알려진 intraassay CV (coefficients of variance)와 약 10%에 이르는 interassay CV, 그리고 개인당 평균 약 15%에 이르는 날짜에 따른 대변 내 elastase-1의 농도의 변화 등을 고려해야 할 것이다.^{2,3}

Secretin-pancreozymin test와 ERCP의 Cambridge

grading과의 관계를 본 여러 연구가 있었고, 이중 202명의 환자를 대상으로 시행한 한 보고에 의하면 각각의 검사 방법에 따른 분류를 경증, 중등도 및 중증으로 나누었을 때 완벽하게 일치하는 경우가 64%, 다소 차이를 보이는 경우가 21%였고, 전혀 일치하지 않는 경우는 불과 15%에 지나지 않았다.¹⁰ 그리고 불일치가 있는 경우에는 과거의 급성췌장염 흔적으로 인한 췌관의 변화로 형태학적 판정을 중증으로 주는 경우가 많았고, 이러한 사실은 당뇨병이 동반되지 않았던 환자의 56%가 심한 췌관의 변화를 보였던 본 연구결과와도 유사한 점이 있다고 생각된다. 일반적으로 ERCP나 복부 CT 촬영은 현재 임상적으로 큰 부담없이 흔히 시행되는 검사로, 이를 기준으로 만성 췌장염 환자를 분류한 연구는 기존의 직접적인 췌장 기능검사로 환자군을 분류한 연구에 비해 보다 임상적 유용성이 크다고 할 수 있다. 그러나 상기한 바와 같이 대변 내 췌장 elastase-1 검사법의 비교적 높은 intraassay 및 interassay CV치 및 환자의 대변 내 elastase-1의 농도변화와 더불어 약 10~20%에 이르는 Cambridge grading의 불일치 등이 축적되어 통계적인 의미 상실을 가져 왔을 수도 있다는 점을 간과해서는 안된다.

이와 더불어 본 연구에서 당뇨병이 동반된 환자의 대변 내 췌장 elastase-1의 농도가 당뇨가 없었던 환자들의 그것보다 약 1/5 정도로 낮았다. 보통 만성 췌장염에서 췌장의 분비선 80% 이상이 파괴되면 당뇨병이 나타날 수 있기 때문에 이미 췌관의 외형적인 변화 및 심한 외분비 장애가 동반되는 경우가 많고, 따라서 일반적으로 좋지 않은 예후를 암시하며 통증 조절을 위한 췌장수술 시행에 있어서도 중요한 장애요소이다. 만성 췌장염 환자에서 당뇨병 동반의 빈도는 8~70%에 이르기까지 다양한 보고가 있으나 본 연구에서는 44%였다. 그리고, 만성 췌장염의 이환기간 및 원인과 비례한다는 일부 보고에 의하면 알코올성 만성 췌장염의 경우 평균 7.8년에 걸쳐 39%의 환자에서 당뇨병이 동반되고, 비알코올성인 경우 평균 12.2년에 걸쳐 33%의 환자에서 당뇨병이 발병

하였다고 한다.^{11,12} 본 연구에서는 양군간에 차이가 없었으나 대상 환자 수가 적어 통계적인 의미를 부여하기는 어려웠다.

결론적으로 대변 내 elastase-1의 농도는 만성 췌장염 환자에서 정상인에 비해 수치상 약간 감소되었으나 차이가 없었고, 만성 췌장염의 원인에 따른 차이 역시 없었다. 그러나 통계학적인 차이는 없었지만 심한 췌관 변화를 보인 환자에서 경한 췌관 변화를 보인 환자보다 감소하는 경향을 보였고, 또한 당뇨병이 합병된 만성 췌장염에서는 의의 있게 감소되었다. 따라서 대변 내 췌장 elastase-1의 실제 임상 적용을 위해서는 보다 많은 증례와 측정과정의 개선 및 직접적인 검사방법이 추가된 비교연구가 필요하다고 하겠다.

요 약

목적: 췌장 elastase-1은 소화관으로 분비되는 췌장액 내에 약 0.17~0.36 mg/ml로 존재하며 장내 이동시 파괴되지 않는 효소로서, 이것의 대변 내 농도측정이 간편하고 정확한 췌장기능 검사방법의 하나로 최근 제시되었으나 이에 대한 논란이 있는 실정이다. 이에 본 연구의 목적은 만성 췌장염 환자에서 대변 내 췌장 elastase-1 측정의 임상적 유용성을 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 1997년 8월부터 1년간 연세대학교 의과대학부속 세브란스병원에 내원한 만성 췌장염 환자 16명과 건강한 성인 9명에서 대변 내 췌장 elastase-1의 농도를 상용화된 ELISA kit로 측정 비교하였다. 또한 환자군에서 췌장염의 원인, 당뇨병의 동반여부 및 복부 CT와 ERCP상 Cambridge grading을 기준으로 분류하여 비교 분석하였다. **결과:** 1. 환자군 및 대조군의 나이는 각각 57.0 및 40.3세였으며 성비는 남 : 여가 각각 13 : 3 및 8 : 1이었다. 2. 환자군과 대조군의 대변 내 elastase-1의 농도는 각각 207.9 ± 250.7 과 $261.2 \pm 221.4 \mu\text{g/g}$ 로 환자군에서 약간 낮았으나 통계학적인 의미는 없었다($p=0.589$). 3. 환자군을 복부 CT 및 ERCP상 Cambridge grading으로 경증/중등도군(31%)과 중증군(69%)으로

나누었을 때 각 군의 농도는 각각 317.0 ± 343.4 와 $158.3 \pm 196.1 \mu\text{g/g}$ 으로 중증군에서 낮았으나 통계학적인 차이는 없었다($p=0.377$). 4. 만성 췌장염을 원인별로 분류하였을 때 알코올에 의한 경우가 44%, 비알코올성 원인이 12%, 그리고 원인 미상이 44%였고, 각 군의 농도는 각각 281.4 ± 228.0 , 135.0 ± 149.9 및 $155.2 \pm 300.2 \mu\text{g/g}$ 으로 원인에 따른 차이는 없었다($p=0.616$). 5 환자군을 당뇨병의 유무에 따라 분류시 44%에서 당뇨병이 동반되었고 이들의 농도는 $68.2 \pm 108.7 \mu\text{g/g}$ 로 당뇨병이 없었던 56%에서의 $316.5 \pm 280.5 \mu\text{g/g}$ 에 비해 elastase-1의 농도가 낮았다($p=0.045$). **결론:** 만성 췌장염 환자에서의 대변 내 췌장 elastase-1의 농도는 대조군과 차이가 없었다. 그러나 통계학적인 의의는 없었지만 Cambridge grading에 의한 중증의 만성 췌장염군에서 경증/중등도 군보다 낮은 경향을 보였다. 그리고 임상적으로 당뇨가 합병된 군에서는 당뇨병이 없는 군보다 낮았다. 따라서 향후 보다 많은 증례를 대상으로 다른 여러 가지 췌장기능 검사방법과의 통합된 비교 연구가 추후 필요하리라 생각된다.

색인단어: 만성 췌장염, 췌장 elastase-1, ERCP, Cambridge grading

참 고 문 헌

1. Lankisch PG, Adren-Sandberg A: Standards for the diagnosis of chronic pancreatitis and for the evaluation of treatment. *Int J Pancreatol* 1993; 14(3): 205-12.
2. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR: Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996; 39(4): 580-6.
3. Stein J, Jung M, Szegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lembcke B: Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem* 1996; 42(2): 222-6.
4. Lankisch PG, Schmidt I, Konig H, et al: Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 1998; 42(4): 551-4.
5. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R: Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999; 44(1): 210-3.
6. Amann ST, Bishop M, Curington C, Toskes PP: Fecal pancreatic elastase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13(3): 226-30.
7. Lankisch PG: Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. Critical evaluation. *Int J Pancreatol* 1993; 14(1): 9-20.
8. Mizuno R, Hayakawa T, Noda A: Elastase secretion in pancreatic disease. *Am J Gastroenterol* 1985; 80(2): 113-7.
9. Ito T, Kimura T, Nawata H: Serum elastase 1 appears specific for cancer of the pancreatic head. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(12): 1778-83.
10. Lankisch PG, Seidensticker F, Otto J, et al: Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 12(2): 149-52.
11. DiMagno EP, Clain JE: Chronic pancreatitis. In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, eds. *The Exocrine Pancreas: Biology, Pathobiology, and Diseases*. New York: Raven Press, 1986; pp 541-75.
12. Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W: Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993; 54(3): 148-55.